

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE ^{N°} 458

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Pierre GARNIER

Né le 26 Juillet 1914, à M'Saken (Tunisie)

**Etude sur la Présence
le Rôle et la Destruction
de l'Acétylcholine
dans l'organisme**

Président : M. CARNOT, Professeur

LIBRAIRIE MARCEL VIGNÉ

11 et 13, Rue de l'École de Médecine

PARIS

—
1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Pierre GARNIER

Né le 26 Juillet 1914, à M'Saken (Tunisie)

Etude sur la Présence le Rôle et la Destruction de l'Acétylcholine dans l'organisme

Président : M. CARNOT, Professeur

LIBRAIRIE MARCEL VIGNÉ
11 et 13, Rue de l'École de Médecine
PARIS

1939

LE DOYEN TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie Médicale.	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINI
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique d'Assistance Médico-Sociale	CROUZON.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	VERNE.
	HOVELACQUE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BENARD (Henri) .. Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 J. BEZANÇON Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 DE GENNES Pathologie médicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 Mlle J. LEVY Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOULONGUET Pathologie chirurgicale
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SANNIE Chimie biologique.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT . Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.

HEITZ-BOYER ... Pathologie chirurgicale
 LARDENNOIS Pathologie chirurgicale
 LE LORIER Obstétrique.
 SCHWARTZ Pathologie chirurgicale
 VANDESCAL Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ...	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale
AUBERTIN		BROCQ	
BRULE		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VALLE- RY - RADOT			
SEZARY			

MM.	
ECALLE	Clinique obstétricale.
METZGER	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	E ducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A MON FRERE ET A MES SŒURS

A MES PARENTS

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT

Professeur de clinique médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôtel-Dieu
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
Qu'il veuille bien trouver ici l'ex-
pression de nos sentiments respectueux
et reconnaissants.*

A MES MAITRES
DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DES HOPITAUX DE PARIS

INTRODUCTION

Depuis une trentaine d'années l'attention des chercheurs, aussi bien des physiologistes que des cliniciens, est attirée par une série de substances chimiques que l'on retrouve à la base d'un grand nombre de processus organiques. Il ne s'agit pas des hormones spécifiques des glandes endocrines qui sont produites par un tissu différencié et seulement par celui-ci, mais de corps qui semblent exister dans les organes les plus variés et aussi dans les humeurs.

Les mieux connus de ces corps, que certains auteurs appellent les hormones tissulaires, sont aujourd'hui les dérivés de la choline. Dès 1909, Gautrelet a entrevu le rôle biologique important de ces substances. Vers la même époque, et jusqu'en 1914, Dixon soupçonnait l'intervention de l'acétylcholine dans certains processus d'excitation nerveuse. Ce ne sont cependant que les expériences de Lœwi, entreprises à partir de l'année 1921, qui ont réussi à fournir une démonstration complète du rôle physiologique important assumé par l'acétylcholine. Ces

données furent d'abord accueillies avec beaucoup de scepticisme, mais elles sont aujourd'hui admises par l'immense majorité des auteurs,

Les travaux de Lœwi furent élargis par Dale et son école et actuellement il semble bien démontré que l'acétylcholine intervient dans la transmission de l'excitation nerveuse à l'organe innervé. Les terminaisons nerveuses libèrent l'acétylcholine à chaque excitation et cette substance, en imprégnant les organes, produit l'effet de l'excitation.

Pour expliquer la courte durée de certains processus d'excitation, il a fallu admettre une destruction rapide de l'acétylcholine au fur et à mesure de sa libération. Ce fait a été prouvé par Dale, par Lœwi et Navratil et étudié en détail par Stedman, par Ammon, par Nachmansohn, etc. Ces auteurs ont montré qu'il existe dans les tissus et dans le sang une diastase, la cholinestérase, qui hydrolyse très rapidement l'acétylcholine en choline et acide acétique, puis CO^2 .

L'application de toutes ces notions, si bien établies en physiologie, commence seulement en pathologie. On a montré une perturbation des phénomènes de libération et destruction d'acétylcholine dans les maladies du système musculaire, comme dans la myasthénie et dans la myotonie (Dale et Briscoe; Stedman, Lanari, etc.). On a entrevu le rôle de

l'acétylcholine dans d'autres états pathologiques : asthme (Villaret et Justin-Besançon), ulcères gastro-duodénaux (Alpern et Tzomaya), états allergiques (Kokas), etc.

L'utilisation thérapeutique de l'acétylcholine s'est répandue bien avant que le rôle de cette substance fût exactement connu. Il n'est pas douteux que les progrès futurs de nos connaissances concernant l'intervention de ce corps dans les phénomènes pathologiques apportent de nouvelles applications thérapeutiques de l'acétylcholine ou de ses antagonistes.

*
**

Voici le plan que nous avons suivi dans ce travail :

- 1° L'acétylcholine.
- 2° La présence de l'acétylcholine dans l'organisme.
- 3° La destruction de l'acétylcholine.
- 4° Acétylcholine et système neuro-végétatif.
- 5° Acétylcholine et motricité volontaire.
- 6° Acétylcholine et système nerveux central.
- 7° L'acétylcholine en pathologie.

CHAPITRE PREMIER

L'ACETYLCHOLINE

L'acétylcholine, connue depuis plus de soixante ans, fut considérée jusqu'en 1914 comme une substance synthétique sans importance biologique. On savait depuis les travaux de Hunt que c'était l'une des substances les plus actives au point de vue pharmacologique. Son activité est 10.000 fois supérieure à celle de la choline.

Les actions pharmacologiques de l'acétylcholine furent étudiées par de nombreux auteurs : Hunt et Taveau, Dale, Villaret, Justin-Besançon et Even, etc., etc. Sans entrer dans les détails, retenons seulement les effets suivants : ralentissement du cœur, vasodilatation généralisée, baisse de la tension artérielle, excitation de la musculature du tube digestif, stimulation des glandes annexes (glandes salivaires, estomac, pancréas), contraction de la vessie, myosis pupillaire, etc. Tous les effets que nous venons de voir se manifestent à la suite de l'injec-

tion intraveineuse d'une quantité suffisante d'acétylcholine. Tous ces effets sont cependant supprimés si l'on a eu soin d'injecter au préalable de l'atropine.

Actuellement, à la suite des travaux de Dale, on distingue encore d'autres actions de l'acétylcholine qui, elles, ne sont pas supprimées par l'atropine. Ces dernières actions sont appelées nicotiniques car elles reproduisent les effets de la nicotine. Les actions que nous venons de voir sont appelées muscariniques car elles ressemblent à celles de la muscarine. Les actions nicotiniques ne se manifestent généralement que lorsqu'on a aboli les actions muscariniques par de l'atropine. Ces actions sont les suivantes : excitation des ganglions sympathiques, excitation de la partie médullaire des capsules surrénales, contraction de la musculature squelettique striée. Toutes ces actions sont inhibées par le curare. Notons tout de suite que tous les effets, muscariniques et nicotiniques, de l'acétylcholine sont considérablement renforcés par l'ésérine, fait sur lequel nous reviendrons et qui a une importance capitale dans les recherches concernant l'acétylcholine.

C'est encore Dale qui s'est aperçu le premier que l'action de l'acétylcholine (tout au moins son action muscarinique, la seule qui fût connue jusqu'à

ces dernières années) reproduisait exactement celle de l'excitation de certains nerfs du système végétatif. Ainsi, l'excitation du pneumogastrique détermine un ralentissement cardiaque, de l'hypotension artérielle, la contraction des muscles lisses du tube digestif, etc. L'action de l'acétylcholine ressemble à celle de l'excitation des nerfs parasympathiques et Dale a rangé cette substance parmi les agents parasympathicomimétiques.

Par ses actions nicotiniques, l'acétylcholine constitue par contre une substance qui excite le sympathique, en exerçant une action stimulante sur le ganglion. L'acétylcholine fait sécréter également la médullo-surrénale et une injection de cette substance provoque une décharge d'adrénaline dans le sang.

A propos des propriétés pharmacologiques de l'acétylcholine, il nous faut dire un mot des méthodes grâce auxquelles l'acétylcholine peut être décelée et dosée dans les tissus et dans les humeurs de l'organisme.

Les méthodes chimiques sont très rarement utilisables car elles ne permettent de déceler qu'une quantité relativement considérable d'acétylcholine, ce qui ne se trouve pas réalisé dans l'organisme. Cependant la méthode basée sur la formation de sels d'acétylcholine avec le sel de Reinecke a été

utilisée par Kapfhammer et Bischoff pour déceler l'acétylcholine dans le sang.

Ce sont surtout les méthodes biologiques qui ont été utilisées. Chang et Gaddum en ont fait une étude d'ensemble, en montrant les avantages et les inconvénients de chacune d'entre elles.

Le cœur de grenouille est un réactif sensible mais insuffisamment spécifique. Il en est de même de l'intestin isolé du cobaye, de l'utérus isolé du cobaye impubère, l'action hypotensive chez le chat et chez le chien. Il existe deux méthodes de choix, d'une spécificité pratiquement absolue : celle qui utilise le muscle droit abdominal de la grenouille et surtout le muscle dorsal isolé de la sangsue.

Sur tous ces organes réactifs, l'action de l'acétylcholine est abolie par l'atropine et considérablement augmentée par l'ésérine. Actuellement, ces méthodes permettent de doser l'acétylcholine à la concentration extraordinaire de 1 p. 10 milliards. Une telle sensibilité est à peu près unique actuellement et elle a constitué un facteur favorable aux recherches concernant l'acétylcholine.

CHAPITRE II

LA PRESENCE DE L'ACÉTILCHOLINE DANS L'ORGANISME

Nous avons dit que jusqu'à 1914, l'acétylcholine n'a pas été signalée dans la matière vivante. Cette année-là, Ewins en a montré la présence dans l'ergot de seigle. Il a fallu arriver jusqu'à 1925 pour que l'acétylcholine puisse être décelée dans les tissus animaux. A la suite des expériences de Lœwi, Witanowski eut l'idée de rechercher l'acétylcholine dans le cœur de grenouille et a réussi à la caractériser. En 1929, Dale et Dudley ont pu isoler chimiquement l'acétylcholine dans les organes du cheval. Par la suite, les travaux se multiplièrent et l'acétylcholine peut être considérée aujourd'hui comme un constituant constant des tissus animaux. Signalons les travaux d'ensemble de Kapfhammer et Bischoff, de Chang et Gaddum et de Gautrelet. Les organes les plus riches semblent être le pla-

centa, la rate, les ganglions sympathiques et le système nerveux central.

Si tous les auteurs sont d'accord sur la présence de l'acétylcholine dans les tissus, il n'en est pas de même de l'acétylcholine sanguine. Kapfhammer et Bischoff ont pu caractériser jusqu'à 50 mgr. d'acétylcholine par litre de sang. D'autres auteurs n'ont jamais pu retrouver de telles quantités et Dale et Dudley, Kahlson et Romer, Ammon, etc. Actuellement, on est d'accord pour considérer que le sang normal ne contient pas d'acétylcholine, mais que celle-ci peut y apparaître facilement par l'excitation nerveuse, par les contractions musculaires ou par des troubles circulatoires. Les travaux tout récents de Blum résument très bien l'opinion actuelle de la grande majorité des auteurs.

Ces résultats en apparence discordants ont ouvert une nouvelle voie à des recherches concernant des formes combinées, « dissimulées », de l'acétylcholine dans les tissus et dans les humeurs. Nombreux auteurs ont montré que divers traitements subis par les organes prélevés font apparaître dans ceux-ci de l'acétylcholine néoformée. Ainsi, Gollwitzer-Meier a trouvé que la simple congélation de la rate augmente notablement la quantité d'acétylcholine que renferme cet organe. Gautrelet et ses collaborateurs, Corteggiani, Stedman, Jullien, etc.,

ont étudié en détail ce phénomène. Ces auteurs ont travaillé sur le cerveau. Après avoir déterminé le taux de l'acétylcholine dans le cerveau immédiatement après le prélèvement, ils soumettent l'organe à une température de 40°. Au bout de quelques heures de séjour, on refait un dosage et l'on constate une augmentation considérable du taux de l'acétylcholine. Tous ces auteurs concluent à l'existence d'un complexe d'acétylcholine liée à un autre constituant des tissus. Lévy et Kahane aboutissent à des conclusions analogues.

La question de l'acétylcholine dissimulée permettra donc un jour de comprendre certains résultats contradictoires et aussi l'origine de l'acétylcholine. Nous verrons en effet que cette substance peut être mise en liberté dans des processus très rapides de l'ordre du millièrne de seconde. Il faut donc qu'elle préexiste dans les organes sous une forme inactive, facilement et rapidement transformable en acétylcholine libre et active.

CHAPITRE III

LA DESTRUCTION DE L'ACÉTYLCHOLINE

On sait depuis longtemps que l'acétylcholine mise en présence de tissus anormaux ou surtout du sang se détruisait très rapidement. Cette destruction explique très bien que l'acétylcholine injectée dans la circulation exerce toujours une action passagère et que, malgré l'allure parfois impressionnante des phénomènes provoqués, on ne peut guère parler d'une véritable toxicité de ce corps.

Dès 1914, Dale a entrevu la nature diastasique de la destruction de l'acétylcholine. En 1927, Clark a étudié le déroulement dans le temps de ce phénomène et a conclu qu'il s'agissait d'une diastase extrêmement active. Cette diastase fut appelée par Stedman la cholinestérase. En effet, l'acétylcholine est un ester instable de la choline, s'hydrolysant très facilement en choline et acide acétique. Or, la choline ayant une activité minime par rap-

port à celle de l'acétylcholine, cette hydrolyse équivaut à une inactivation de cette dernière.

De nombreux auteurs ont abordé l'étude de la cholinestérase et ont dosé ce ferment dans les tissus et dans les humeurs. Ces dosages s'effectuent selon les procédés suivants : dosage biologique de l'acétylcholine avant et après l'action de la cholinestérase, dosage de l'acidité développée pendant la réaction grâce à la mise en liberté d'acide acétique, dosage manométrique, etc.

Les résultats de ces dosages apportent de très intéressantes précisions au problème de l'acétylcholine. Il semble tout d'abord que la répartition de la cholinestérase est la même que celle de l'acétylcholine. Plus un organe contient d'acétylcholine, plus il est riche aussi en cholinestérase. Ce parallélisme tend à faire admettre un rapport fonctionnel entre la substance active et la diastase destinée à la détruire.

On a montré également (Brücke, Nachmansohn) que la répartition de la cholinestérase est en rapport avec la richesse d'un tissu en terminaisons nerveuses. On a pu établir des rapports quantitatifs entre la richesse en terminaisons de certains ganglions et leur teneur en cholinestérase. Ainsi, dans le tissu cérébral, Nachmansohn a montré que la substance grise contient infiniment plus de cho-

linestérase que la substance blanche dépourvue de terminaisons nerveuses. Dans le muscle strié, la diastase hydrolysant l'acétylcholine se trouve localisée au niveau des plaques motrices, c'est-à-dire des régions qui contiennent les terminaisons nerveuses. Nous verrons plus loin l'importance de ce fait au point de vue du rôle de l'acétylcholine.

Stedman a étudié la cholinestérase au point de vue de sa spécificité. Il a montré que cet enzyme se distingue des autres estérases présentes dans l'organisme en particulier de la lipase sanguine. Elle n'attaque que les esters de la choline, à l'exclusivité de tous les autres esters.

Comme toutes les diastases, la cholinestérase est inhibée dans certaines conditions. En dehors des agents habituels de l'inhibition des phénomènes diastasiques (acide cyanhydrique, élévation de température à 100°, etc.), certaines substances possèdent une influence spécifique sur l'hydrolyse enzymatique de l'acétylcholine. Il est à retenir tout particulièrement que l'ésérine, ainsi qu'un certain nombre de ses dérivés synthétiques (miotine, prostigmine, uréthanes synthétiques) ont un effet remarquable sur la cholinestérase. Il apparaît ainsi que l'exagération des effets de l'acétylcholine par l'ésérine est due au fait que cette dernière empêche la destruction de l'acétylcholine par la choli-

nestérase. En présence d'ésérine, l'acétylcholine peut donc agir plus fortement et d'une façon plus prolongée.

L'existence de cette action de l'ésérine est extrêmement précieuse pour les recherches concernant l'acétylcholine. Si l'ésérine ne préservait pas l'acétylcholine de la destruction on n'aurait peut-être jamais pu démontrer le rôle physiologique de cette dernière substance. En effet, dans toutes les expériences où l'on cherche à mettre en évidence l'intervention de l'acétylcholine on a recours à la stabilisation de ce produit par l'ésérine.

CHAPITRE IV

ACETYLCHOLINE ET SYSTEME NEURO-VEGETATIF

Nous avons vu au début de ce travail que le rôle d'un dérivé de la choline avait été entrevu dans le fonctionnement du système nerveux végétatif par Gautrelet, puis par Dixon. Il a fallu cependant arriver jusqu'aux expériences de Lœwi pour que les hypothèses puissent s'appuyer sur des faits. Voici brièvement en quoi consiste l'expérience classique de Lœwi : sur un cœur de grenouille perfusé on excite le nerf modérateur cardiaque et l'on obtient ainsi un ralentissement du rythme et même un arrêt complet. Si l'on prélève ensuite le liquide de perfusion et si on l'applique sur un cœur qui n'a pas subi d'excitation nerveuse, on obtient sur ce second cœur un phénomène de ralentissement semblable. Cette expérience pouvait être interprétée comme la démonstration d'une transmission

humorale de l'excitation nerveuse. On devait en effet admettre que l'excitation nerveuse a mis en liberté dans le cœur une substance qui était capable de reproduire sur le second cœur les effets de l'excitation. De là, il était légitime d'émettre l'hypothèse que déjà sur le premier cœur, l'excitation nerveuse avait exercé son action par l'intermédiaire d'une substance chimique.

Le fait de la transmission humorale étant admis, il fallait chercher à identifier la substance en question. Lœwi crut d'abord qu'il s'agissait de l'ion potassium. Cependant, par la suite il constate que la « substance vagale » (tel fut le nom provisoire donné au produit) avait tous les caractères de l'acétylcholine : abolition de ses effets par l'atropine, instabilité corrigée par l'ésérine, etc.

A l'époque où elles furent publiées pour la première fois, les expériences de Lœwi ont été très discutées. Aujourd'hui, elles sont à peu près universellement admises et les travaux de l'Ecole de Dale ont singulièrement étendu le domaine de l'action de l'acétylcholine.

Notons ici que parallèlement au rôle de l'acétylcholine, on a étudié celui de l'adrénaline dans la transmission de l'excitation du sympathique. Ainsi, si l'on excite au lieu du pneumogastrique, le nerf accélérateur cardiaque sympathique, on constate la

mise en liberté d'une substance qui agit en accélérant le cœur (Cannon et Bacq). Ainsi est née la théorie neuro-humorale qui domine aujourd'hui toutes nos connaissances sur le système nerveux végétatif. Dale a construit une nouvelle classification de ce système, basée sur la nature de l'agent transmetteur. Il distingue ainsi deux catégories de nerfs : ceux qui agissent par l'intermédiaire de l'acétylcholine (nerfs cholinergiques) et ceux qui agissent par l'intermédiaire de la sympathine analogue à l'adrénaline (nerfs adrénergiques). Nous laissons complètement de côté ces derniers qui sortent du cadre de notre travail et nous ne nous occuperons que des nerfs cholinergiques.

*
**

On pensait tout d'abord que le système cholinergique serait synonyme du système parasympathique. On a constaté en effet que tous les nerfs appartenant à ce système agissaient par l'acétylcholine : fibres cardio-modératrices du pneumogastrique (Lœwi; Feldberg et Kraye; Fredericq), fibres gastro et intestino-motrices (Feldberg et Rosenfeld), nerfs pulmonaires (Thornton), nerfs oculaires (Platner), corde du tympan (Beznak), nerf pelvien (Henderson et Røpke), etc.

Il semble effectivement que tout le système parasympathique puisse être rangé dans la catégorie des nerfs cholinergiques. Cependant tout ne s'arrête pas là. Les récentes recherches démontrent que la cholinergie dépasse les cadres du parasympathique et domine presque tout le système nerveux végétatif.

Les expériences de Wybauw ont montré que les nerfs vasodilatateurs des racines postérieures qu'on ne range pas habituellement dans le cadre du parasympathique agissent également par l'intermédiaire de l'acétylcholine.

On a pu aller encore plus loin et l'on a montré que le processus cholinergique empiète fortement sur le domaine des nerfs sympathiques. Ainsi, Feldberg et Gaddum ont montré que dans les ganglions sympathiques la transmission se fait par l'acétylcholine. L'excitation d'une fibre préganglionnaire du sympathique libère l'acétylcholine dans le ganglion et cette substance transmet l'excitation aux fibres postganglionnaires qui, elles, agissent par l'intermédiaire de l'adrénaline.

Minz a trouvé que la sécrétion d'adrénaline par les capsules surrénales se fait également par l'acétylcholine. La zone médullaire des capsules surrénales est l'équivalent d'un ganglion sympathique. L'excitation du nerf splanchnique libère de

l'acétylcholine et c'est cette substance qui agit sur la glande et fait sécréter l'adrénaline.

Même certaines fibres post-ganglionnaires du sympathique agiraient par l'intermédiaire acétylcholinique. Il en serait ainsi des nerfs des glandes sudoripares (Dale et Feldberg), des nerfs vasodilatateurs du sympathique (Bulbring et Burn) et des nerfs pancréatiques du splanchnique (Gayet et Minz). En présence de faits aussi nombreux et aussi étendus, l'importance de l'acétylcholine dans le fonctionnement neuro-végétatif ne peut échapper à personne. D'ailleurs, l'acétylcholine est un des constituants les plus importants du nerf. On la trouve non seulement dans les terminaisons nerveuses, mais aussi dans les troncs des nerfs, en particulier dans celui du pneumogastrique. Dans celui-ci, on trouverait également une substance qui faciliterait l'action de l'acétylcholine (Binet et Minz). Cette substance aurait été identifiée récemment avec la vitamine B₁.

CHAPITRE V

ACETYLCHOLINE ET MOTRICITE VOLONTAIRE

L'extension du processus cholinergique aux nerfs moteurs des muscles striés, volontaires, a rencontré un certain nombre d'objections qui ne sont pas encore complètement dissipées aujourd'hui. La théorie électrique de l'excitation du muscle strié est en effet très solidement établie par Lapicque, et, les faits avancés par la théorie neuro-humorale ne cadrent pas toujours très exactement avec ce qui a été prévu par la théorie physique.

Un certain nombre d'auteurs, dont Plattner, Shimidzu ont déjà signalé que l'excitation du nerf moteur mettait en liberté dans le muscle une substance analogue à l'acétylcholine. La démonstration probante de cette libération d'acétylcholine a été fournie par Dale et Feldberg et par Dale et Vogt. Ces auteurs ont perfusé diverses masses

musculaires striées (langue, muscles jumeaux, quadriceps), etc.) et ont constaté que l'excitation du nerf moteur faisait apparaître de l'acétylcholine dans le perfusat. Le fait de la libération d'acétylcholine étant ainsi établi, il fallait rechercher le rôle de cette substance dans la contraction musculaire.

On sait que le muscle lisse a une contraction lente. Cette lenteur s'accordait assez bien avec l'idée d'une action chimique. Il n'en est plus de même du muscle strié qui se contracte et qui se décontracte très rapidement.

Il a fallu d'abord prouver que l'acétylcholine injectée dans un muscle est capable d'en provoquer la contraction. Ce fait a été prouvé par les expériences de Simonart. Cet auteur a pu provoquer des contractions musculaires rapides par l'injection d'acétylcholine dans l'artère afférente d'un muscle.

Restait encore à expliquer la rapidité de la décontraction, difficilement compatible avec une action chimique, nécessairement plus longue à s'éteindre qu'une onde électrique. Les récentes recherches de Marnay et Nachmansohn ont montré, en faisant intervenir la cholinestérase, que la rapidité de la décontraction n'était pas incompatible avec la théorie neuro-musculaire. Ces auteurs

ont montré la très forte concentration de la cholinestérase dans les plaques motrices et ont démontré quantitativement que cette cholinestérase était capable de détruire l'acétylcholine libérée par une excitation nerveuse pendant le temps prévu pour la décontraction.

Malgré tout, les données actuelles n'emportent pas la conviction et l'on cherche à attribuer à l'acétylcholine un rôle secondaire dans la contraction du muscle strié, le rôle principal étant joué par l'influx électrique. Ainsi, Lapicque a proposé un compromis dans lequel il admet que l'influx nerveux arrivant dans la plaque motrice y libère de l'acétylcholine, mais celle-ci ne sert que d'adjuvant au phénomène électrique qui serait le véritable facteur de la contraction.

Il est en effet vraisemblable que dans le muscle strié la transmission de l'excitation est à la fois électrique et humorale. Cependant, ce dernier processus est certainement important, ainsi que cela ressort de certaines observations pathologiques sur lesquelles nous reviendrons.

CHAPITRE VI

ACETYLCHOLINE ET SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Nous avons vu plus haut que le système nerveux central constitue un territoire particulièrement riche en acétylcholine. Les travaux de Gautrelet et de ses élèves ont montré également que le cerveau est surtout riche en acétylcholine « dissimulée » pouvant être libérée sous forme libre sous l'influence des stimuli variés.

D'un autre côté, nombreux auteurs avaient déjà émis l'hypothèse que la transmission des influx d'un neurone à l'autre devait se faire dans les centres par l'intermédiaire de substances excitatrices (Steinach; Haberlandt). Dikshit a même été amené à faire intervenir l'acétylcholine dans le fonctionnement de certains réflexes. Il pensait ainsi que l'excitation du bout central du pneumogastrique devait libérer de l'acétylcholine dans le cerveau.

Effectivement, Feldberg et Schriever ont pu trouver de l'acétylcholine dans le liquide céphalo-rachidien. De son côté, Minz a constaté la libération de l'acétylcholine dans la moelle à la suite de l'excitation de celle-ci.

Henderson et Wilson ont étudié les effets de l'injection intraventriculaire d'acétylcholine et ont conclu de leurs expériences que cette substance pouvait être mise en liberté à la terminaison des nerfs dans le cerveau et dans la moelle. Schweitzer et Wright ont abouti à des conclusions analogues, après avoir étudié l'action de l'acétylcholine sur les centres nerveux.

Il y a lieu de retenir surtout les résultats de Nachmansohn qui semble avoir apporté des preuves indirectes en faveur d'un rôle important de l'acétylcholine dans le fonctionnement nerveux central. Cet auteur a constaté des différences notables de la concentration de la cholinestérase dans les diverses régions du système nerveux central. Il a trouvé ainsi que, tandis que la substance grise détruisait 7 à 9 milligrammes d'acétylcholine par heure, la substance blanche n'en hydrolysait que 0,4 à 0,9 milligramme. En admettant avec l'auteur que la rapidité de l'hydrolyse de l'acétylcholine dans chaque région est en rapport avec la vitesse des réactions nerveuses qui s'y passent, il semble

bien que l'acétylcholine peut être rendu responsable des réflexes rapides.

Ce qui est le plus difficile à se représenter, ce n'est pas la rapidité des réactions, c'est plutôt leur finesse et leur électivité. Comment la théorie chimique peut-elle rendre compte du cheminement des influx dans la complexité des voies nerveuses centrales. Un agent chimique diffuse nécessairement un peu dans tous les sens et l'on comprend mal comment l'influx est dirigé vers tel neurone plutôt que vers tel autre.

Ici encore, il faut sans doute supposer un mécanisme double, à la fois physique et chimique, dans la transmission de l'excitation au niveau des centres nerveux.

Notons encore ici des faits pharmacologiques curieux. Lœwi a constaté que l'intoxication par la strychnine augmente considérablement la teneur en acétylcholine du cerveau. Nachmansohn a trouvé par la suite que la strychnine a une action analogue à celle de l'ésérine, c'est-à-dire qu'elle empêche la destruction de l'acétylcholine par la cholinestérase. On comprend dès lors que l'intoxication par la strychnine augmente la teneur en acétylcholine du cerveau. En effet, l'acétylcholine doit se former dans les centres au fur et à mesure que les excitations nerveuses y arrivent. Dans des

conditions normales elle y est détruite au fur et à mesure de sa formation, mais elle s'y accumule si sa destruction est entravée.

On va sans doute arriver ainsi à une conception nouvelle de l'action convulsivante. En effet, l'accumulation de l'acétylcholine ne constitue pas seulement une constatation chimique, mais elle doit se traduire aussi par une activité fonctionnelle accrue des centres nerveux. Cet accroissement de l'activité de certaines régions du cerveau peut se traduire par des mouvements convulsifs. Il est intéressant à noter à ce propos que toutes les substances inhibitrices de la cholinestérase sont en même temps convulsivantes.

Bien entendu, beaucoup de recherches sont encore indispensables pour éclairer le problème. Tout ce qu'on peut dire actuellement, c'est que l'acétylcholine peut expliquer le fonctionnement global, grossier des centres nerveux, mais les rouages si délicats de la conduction dans les centres ne sont guère explicables que par l'existence simultanée d'une conduction physique.

CHAPITRE VII

L'ACÉTYLCHOLINE EN PATHOLOGIE

On vient de voir au cours des chapitres précédents l'extrême richesse des faits physiologiques mis en évidence pendant ces dernières années au sujet du rôle de l'acétylcholine. Si l'on se tourne maintenant vers la pathologie, on est frappé du petit nombre de travaux consacrés à cette question. Certes, il est préférable de ne pas trop se hâter dans les applications médicales de la science expérimentale, mais la question de l'acétylcholine est suffisamment avancée pour qu'on commence à songer à en tirer partie pour l'explication de certaines pathogénies.

Les efforts tentés dans ce sens-là sont de deux ordres : d'une part la mise en évidence d'un mécanisme acétylcholinique dans les maladies du système musculaire. d'autre part les dosages d'acétylcholine effectués dans le sang sans idée préconçue et ayant abouti à quelques résultats. Nous verrons enfin l'interprétation pathologique possible de certains faits expérimentaux.

Un grand nombre de travaux furent consacrés à la perturbation du processus cholinergique dans les myasthénies. Dale et Briscoe supposaient que cette maladie pouvait se produire par un des trois mécanismes suivants : épuisement rapide de l'acétylcholine libérée par une destruction exagérée, diminution de sensibilité du muscle pour l'acétylcholine, quantité insuffisante de cette substance libérée par l'excitation nerveuse. Selon Stedman et selon Hall Lucas il ne pouvait s'agir de la première hypothèse, car les myasthéniques avaient un taux normal de cholinestérase. Lanari a contrôlé la seconde hypothèse et a montré qu'elle ne pouvait être soutenue non plus car les muscles atteints de myasthénie avaient une sensibilité plutôt accrue à l'acétylcholine. Restait donc la troisième hypothèse, celle qui admet que le muscle est le siège d'une libération d'acétylcholine moindre. Il n'existe pas de preuve directe en faveur de cette supposition, mais les essais thérapeutiques effectués dans ce sens sont assez probants. On a trouvé en effet que la myasthénie était corrigée dans une mesure importante par l'administration d'ésérine ou d'un dérivé de celle-ci. On peut donc admettre que le renforcement de l'action de l'acétylcholine par de telles substances permet au muscle d'utiliser mieux une faible quantité d'acétylcholine mise à sa disposition.

Par contre, dans la myotonie il semble bien que c'est une insuffisance de cholinestérase qui est en cause. Les travaux de Viets, Mitchell et Swab, ceux de Laruelle ont montré que chez les myotoniques l'acétylcholine ne se détruisait pas assez vite et c'était la cause de la lenteur de la décontraction.

Nous en arrivons à des travaux d'un autre ordre qui sont très peu nombreux. Citons seulement les recherches d'Alepern et Tzomaya. Ces auteurs ont entrepris de doser l'acétylcholine dans le sang de certains malades. Ils font leurs prises de sang dans un tube contenant de l'ésérine et font leur dosage sur le muscle de sangsue. Ces auteurs ont constaté que le sang normal ne contenait pas d'acétylcholine, mais que le sang de certains malades pouvait en contenir. Les résultats les plus intéressants concernent l'ulcère de l'estomac dans lequel Loeper soutient depuis longtemps une action du pneumogastrique et aussi dans l'asthme. Dans ce dernier cas, les travaux de Villaret et Justin-Besançon ont montré expérimentalement que l'acétylcholine pouvait donner lieu à une crise d'asthme.

Nous avons vu aussi dans le chapitre précédent que certaines convulsions peuvent peut-être s'expliquer par une accumulation de l'acétylcholine dans les centres nerveux, soit par formation en

excès soit par défaut de destruction, la cholinestérase faisant défaut.

Il nous semble que la notion clinique de la vagotonie pourrait avoir un support chimique et expérimental grâce à l'introduction du mécanisme acétylcholinique. On peut supposer que les vagotoniques sont des sujets qui présentent un excès d'acétylcholine soit par formation trop abondante soit par destruction insuffisante. Il serait nécessaire, pour vérifier cette hypothèse, de procéder à des recherches systématiques chez les malades. Malheureusement, les techniques actuelles de dosage de l'acétylcholine et de la cholinestérase ne sont pas encore suffisamment simples pour qu'on puisse les employer couramment.

Il n'est pas douteux que leurs résultats donneraient une impulsion considérable à certaines branches de la pathologie. L'existence et le rôle important d'un corps aussi bien défini donnent un appui sérieux à la théorie de la spécificité chimique en pathologie, telle qu'elle a été formulée à plusieurs reprises par Loeper. Le fait que nous possédons des substances qui influencent les effets de l'acétylcholine dans le sens d'une suppression ou dans celui d'une activation ouvre également des perspectives en thérapeutiques.

CONCLUSIONS

1° L'acétylcholine, connue depuis longtemps pour ses propriétés pharmacologiques extrêmement puissantes, est considérée aujourd'hui comme un constituant normal des tissus et des humeurs de l'organisme. Elle existe à des quantités variables dans tous les organes. Sa présence normale dans le sang est l'objet de discussions.

2° L'acétylcholine prend vraisemblablement naissance à partir d'un complexe inactif. Après avoir rempli son rôle, elle est rapidement détruite grâce à une diastase spécifique, la cholinestérase. Celle-ci la transforme en choline d'une activité insignifiante par rapport à celle de l'acétylcholine.

3° L'acétylcholine est avant tout une substance intermédiaire entre l'excitation nerveuse et l'organe innervé. Ce rôle est surtout important dans le domaine du système nerveux végétatif. C'est grâce à l'acétylcholine que fonctionne tout le système parasympathique, mais le rôle de ce corps s'étend également à une grande partie du système sympathique dont les ganglions fonctionnent par l'intermédiaire d'une libération d'acétylcholine.

4° L'excitation du nerf moteur d'un muscle strié produit également de l'acétylcholine. La rapidité de cette production, ainsi que la rapidité de la destruction, grâce à une forte concentration de cholinestérase dans les plaques motrices, permettent d'expliquer tous les phénomènes de la contraction musculaire. Cette question reste cependant très litigieuse.

5° Encore plus hypothétique est le rôle de l'acétylcholine dans le système nerveux central. La richesse de celui-ci en acétylcholine et en cholinestérase, certaines constatations pharmacologiques permettent de supposer que les excitations se transmettent dans les centres par la libération d'acétylcholine, mais ce phénomène ne peut aujourd'hui tout expliquer.

6° La grande richesse des faits physiologiques contraste avec la pauvreté des faits pathologiques. On a supposé un rôle du processus acétylcholinique dans les myasthénies et myotonies et l'on soupçonne également ce rôle dans les ulcères digestifs, dans l'asthme, dans certaines convulsions, etc. Il n'est pas douteux que les recherches à venir dans ce domaine sont destinées à expliquer beaucoup de pathogénies encore obscures.

Vu :

Vu :

Le Doyen,

Le Président de thèse,

TIFFENEAU.

CARNOT.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

J. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ALPERN et TZOMAYA. — *Presse Méd.*, 13 nov. 1937.
- AMMON. — *Ergebn. der Enzymfshg.* 1935, IV, 102.
- BACQ. — *Ergebn. der Physiol.* 1935, XXXVII, 82.
- BEZNAK. — *Pflügers Arch.* 1932, CCXXIX, 719.
- BINET et MINZ. — *C. R. Soc. Biol.* 1934, CXV, 1669.
- BLUM. — *Arch. Internat. Physiol.* 1938, XLVI, 87.
- BRUCKE. — *Journ. of Physiol.* 1937, LXXXIX, 429.
- BULBRING et BURN. — *Journ. of Physiol.* 1935, LXXXIII, 483.
- CHANG et GADDUM. — *Journ. Physiol.* 1933, LXXIX, 255.
- CLARK. — *Journ. Physiol.* 1927, LXIV, 123.
- CORTEGGIANI. — Contribution à l'étude de l'acétylcholine libre et dissimulée. *Thèse Sciences*, Paris, 1938.
- DALE. — *Journ. Pharmacol.* 1914, VI, 147.
- DALE. — *British Med. Journ.* 1934, I, 835.

- DALE et DUDLEY. — *Journ. Physiol.* 1929, LVIII, 97.
- DALE et FELDBERG. — *Journ. Physiol.* 1934, LXXXI, 39.
- DIKSHIT. — *Journ. Physiol.* 1934, LXXX, 409.
- DIXON. — *Brit. Med. Journ.* 1906, II, 1807.
- EWINS. — *Biochem. Journ.* 1914, VIII, 44.
- FELDBERG et GADDUM. — *Journ. Physiol.* 1934, LXXXI, 305.
- FELDBERG et KRAYER. — *Arch. Exp. Pathol.* 1933, CLXXII, 170.
- FELDBERG et ROSENFELD. — *Pflüg. Arch.* 1933, CCXXXII, 212.
- FELDBERG et SCHRIEVER. — *Journ. Physiol.* 1936, LXXXVI, 277.
- FREDERICQ. — *Arch. Internat. Physiol.* 1935, XLI, 212.
- GAUTRELET. — *Journ. de Physiol. et Path. Gén.* 1909, 227.
- GAUTRELET. — *Bull. Soc. Chim. Biol.* 1936, XVIII, 449.
- GAYET et MINZ. — *C. R. Soc. Biol.* 1936, CXXIII, 1157.
- GOLLWITZER-MEIER. — *Klin. Woch.* 1934, 1510.
- HALL DUCAS. — *Journ. Pharmacol.* 1937, LIX, 34.
- HENDERSON et RÆPKE. — *Amer. Journ. Physiol.* 1933, CVI, 441.

- HENDERSON et WILSON. — *Quart. Journ. Exper. Physiol.* 1937, XXVI, 83.
- HUNT. — *Journ. Pharmacol.* 1915, VII, 311.
- HUNT et TAVEAU. — *Brit. Med. Journ.* 1906, II, 1788.
- JULLIEN et VINCENT. — *C. R. Acad. Sc.* 1938, CCVI, 1145.
- KAPFHAMMER et BISCOFF. — *Ztschft. Physiol. Chem.* 1930, CLXXXI, 179.
- LANARI. — *C. R. Soc. Biol.* 1937, CXXVI, 827.
- LAPICQUE. — *C. R. Soc. Biol.* 1936, CXXII, 990.
- LOEWI. — *Schweiz. Med. Woch.* 1937, LXVII, 850.
- MARNAY et NACHMANSOHN. — *C. R. Soc. Biol.* 1937, CXXV, 41.
- MINZ. — *C. R. Soc. Biol.* 1936, CXXII, 1214.
- NACHMANSOHN. — *C. R. Soc. Biol.* 1937, CXXVI, 783.
- LOEPER. — *Presse Méd.* 1936, p. 25.
- PLATTNER. — *Pflügers Arch.* 1926, CCXIV, 112.
- SCHWEITZER et WRIGHT. — *Journ. Physiol.* 1937, LXXXIX, 165.
- SHIMIDZU. — *Pflügers Arch.* 1926, CCXI, 403.
- SIMONART. — *Arch. internat. Pharmacod.* 1935, LI, 381.
- STEDMAN. — *Biochem. Journ.* 1935, XXIX, 2563.
- STEDMAN. — *Journ. Physiol.* 1935, LXXXIV, 56.
- THORNTON. — *Journ. Physiol.* 1934, LXXXII, 14.

- VIETS, MITSCHELL et SVAB. — *Journ. Amer. Med. Assoc.* 1937, CIX, 1956.
- VILLARET, JUSTIN-BESANCON. — *Bull. Soc. Méd. Hôp.* 1936, L, 465.
- WITANOWSKI. — *Pflügers Arch.* 1925, CCVIII, 694.
- WYBAUW. — *Arch. internat. Physiol.* 1938, XLVI, 293.

